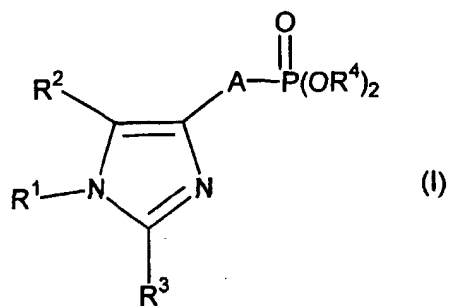




## (57) 要約:

ヒスタミンH<sub>3</sub>アゴニストのイメピップやヒスタミンH<sub>3</sub>アンタゴニストのVUF4929などのイミダゾール誘導体の改良製法を提供する。

一般式 (I)



(式中、R<sup>1</sup>はアミノ保護基、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は同一または異なって水素原子、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、R<sup>4</sup>は低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、置換または非置換フェニル、AはC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン)

で示される新規中間体を用いることにより所望のイミダゾール誘導体が簡単にかつ高収率で得られる。

## 明 細 書

## イミダゾール誘導体の改良製法およびその新規中間体

## 5 技術分野

本発明は、ヒスタミン $H_3$ リガンドとして有用なイミダゾール誘導体の改良製法およびその新規中間体、さらに詳しくは、ヒスタミン $H_3$ アゴニストまたはアンタゴニストとして知られている4-(1H-イミダゾール-4-イルアルキル)ピペリジン化合物の改良製法およびそれらイミダゾール誘導体の製造に有用な新規中間体に関する。

## 背景技術

4-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)ピペリジン〔一般名：イメピップ (Imepip)〕はヒスタミン $H_3$ アゴニスト作用を有し、ヒスタミン $H_3$ 陽性対照試薬として有用なことが知られており、市販もされている。また、4-(1H-イミダゾール-4-イルエチル)ピペリジン (VUF 4929として知られている)はヒスタミン $H_3$ アンタゴニスト作用を有することが知られている。

これらイミダゾール誘導体は、1, 2-ジ保護イミダゾール (例えば、2-トリメチルシリル-N, N-ジメチル-1H-イミダゾールスルホンアミド) の5位のリチウム塩に4-ピリジンカルボアルデヒドを作用させてイミダゾールの5位にピリジン-4-イルヒドロキシメチル基を導入し、続いてヒドロキシル基のアセチル化、高圧還元後、ついで脱保護して製造する方法が知られている (R. C. Vollinga, et al., J. Med. Chem. 37, 332-333, 1994およびWO 9506037)。

しかしながら、この方法は、多段階行程を要し、また還元反応では、高圧下長時間を必要とするなどの難点がある。さらに、総収率は出発物質のイミダゾールからわずか20%ときわめて低いことが問題である。

別法として、イミダゾール-4-イルメチルクロライドとN-保護-4-クロロピペリジンから調製したグリニヤル試薬を銅塩の存在下反応させたのち、脱保護する方法も知られている (WO 9312107)。しかしながらこの方法では重金属を多量に使用しなければならないなどの問題がある。

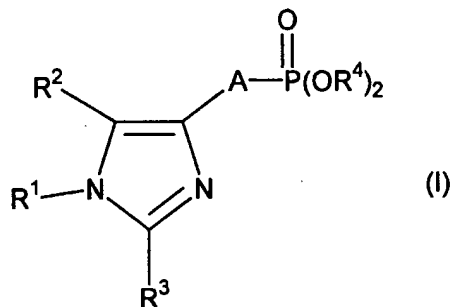
したがって、上記イミダゾール誘導体をより簡便に高収率で製造する方法の開発が望まれている。

#### 発明の開示

以上のような事情にかんがみ、本発明者らは改良された4-（ピペリジン-4-イルアルキル）イミダゾール誘導体の製法を見出すべく、種々研究を重ねた結果、特定のイミダゾールアルキルホスホン酸エステルを用いることにより、所望のイミダゾール誘導体がきわめて簡単にかつ高収率で製造し得ることを知り、本発明を完成した。

#### 10 発明を実施するための最良の形態

すなわち、本発明は、イミダゾール誘導体の製造用中間体として有用な下記一般式（I）：

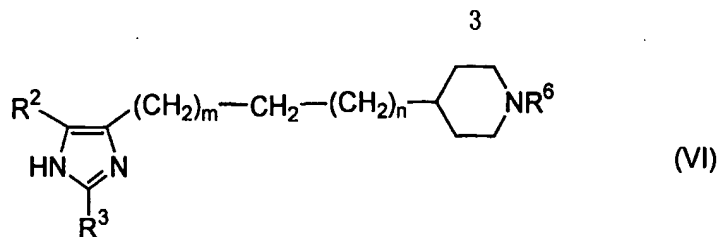


（式中、R<sup>1</sup>はアミノ保護基、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、またはヒドロキシ低級アルキル基、R<sup>4</sup>は低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、または置換または非置換フェニル基、Aは置換してもよい炭素数1～3個を有する直鎖アルキレン基を意味する）

15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

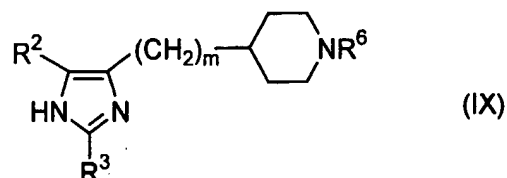
で示される新規なイミダゾールアルキルホスホン酸エステルを提供するものである。

20 本発明は、また、該イミダゾールアルキルホスホン酸エステル（I）を用いて、ヒスタミンH<sub>3</sub>アゴニストまたはアンタゴニストとしてヒスタミンH<sub>3</sub>陽性対照試薬として有用な下記一般式（V I）：



(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ は前記と同意義、 $R^6$ は水素原子または低級アルキル基、 $m$ は1～3、 $n$ は0～3の整数を意味する)

または下記一般式 (IX)



(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ および $m$ は前記と同意義)

で示されるイミダゾール誘導体の改良製法を提供するものである。

本明細書において、 $R^1$ および $R^5$ のアミノ保護基としては、同一または異なって、例えば、トリチル基、ベンゼンスルホニル基、*p*-メトキシフェニルスルホニル基、*p*-トルエンスルホニル基、ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、ジフェニルメチル基、ベンジルオキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロオキシカルボニル基、*tert*-ブチルオキシカルボニル基などが挙げられる。

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ における低級アルキル基としては、同一または異なって、炭素数1～5個の直鎖または分枝鎖アルキル基、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-ペンチル等が挙げられる。

$R^2$ 、 $R^3$ におけるヒドロキシ低級アルキル基としては、同一または異なって、上記低級アルキル基に1～2個のヒドロキシ基が置換したものであって、例えば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、1, 2-ジヒドロキシエチル、1, 2-ジヒドロキシプロピル等が挙げられる。

$R^4$ におけるハロゲン化低級アルキル基としては、上記低級アルキル基に1～5個のハロゲン原子、例えば、塩素、臭素、フッ素の置換したものであって、例えば、クロロメチル、2-クロロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、プロ

モメチル、プロモエチル、2, 2, 2, ートリプロモエチル、フルオロメチル、  
2-フルオロエチル、2, 2, 2, ートリフルオロエチル、ペンタフルオロエチ  
ル等が挙げられる。

5  $R^4$ における置換または非置換フェニル基としては、フェニル環上に、低級ア  
ルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、トリフルオロメチ  
ル基、ニトロ基およびアミノ基から選ばれる1～3個の置換基を有するフェニル  
基が挙げられる。

低級アルコキシ基としては、炭素数1～5個の直鎖または分枝鎖アルコキシ基、  
例えば、メトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロピルオキシ、 $n$ -ブト  
10 キシ、イソブチルオキシ、tert-ブチルオキシ、 $n$ -ペンチルオキシ等が挙げら  
れる。

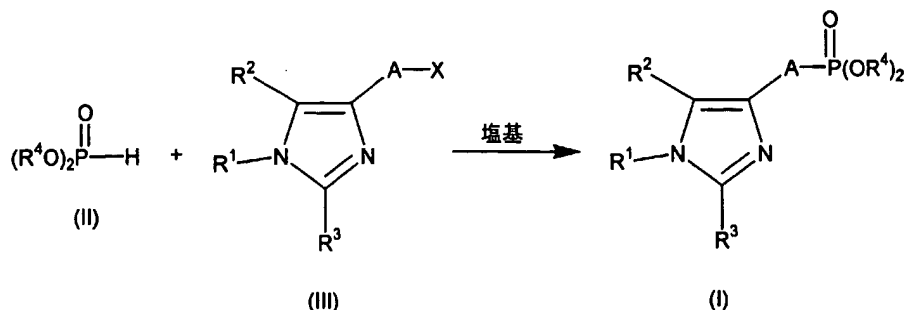
ハロゲン原子としては、フッ素、臭素、塩素、ヨウ素等が含まれる。

Aの置換されていてもよい炭素数1～3個を有する直鎖のアルキレン基として  
は、低級アルキル基またはヒドロキシ低級アルキル基で置換されていてもよいア  
15 ルキレン基であり、例えば、メチルメチレン、メチルエチレン、エチルメチレン、  
ヒドロキシメチルメチレン、ヒドロキシメチルエチレン、ヒドロキシエチルメチ  
レン等が挙げられる。

本発明のイミダゾールアルキルホスホン酸エステル(I)のうち、好ましい化  
合物は、 $R^1$ がトリチル基、ベンジル、ベンジルオキシメチル、tert-ブチルオ  
20 キシカルボニル、 $R^2$ が水素原子、メチルまたはエチル、 $R^3$ が水素原子、メチ  
ルまたはエチル、 $R^4$ が低級アルキル基、フェニル、2, 2, 2-トリフルオロ  
エチル、Aが置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル基である化合物、さらに好ま  
しい化合物は、 $R^1$ がトリチル、 $R^2$ が水素原子、 $R^3$ が水素原子、 $R^4$ がエチル、  
Aがメチレンまたはメチルメチレンである化合物である。

25 本発明のイミダゾールアルキルホスホン酸エステル(I)は例えば下記の反応  
工程式-1で示す方法(以下、A法という)で製造することができる。

## 反応工程式-1



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、およびAは前記と同意義、Xはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基を意味する)

すなわち、ホスホン酸エステル誘導体 (II) とイミダゾール誘導体 (III) とを適当な有機溶媒中塩基の存在下に反応させ、所望のイミダゾールアルキルホスホン酸エステル (I) を得る。

この反応で用いられる有機溶媒としては、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、クロロベンゼン、シクロヘキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1, 4-ジオキサン、エチレングリコールモノエチルエーテル、n-ヘキサン、ニトロベンゼン、n-ペンタン、ピリジン、トルエン、キシレン等が挙げられる。

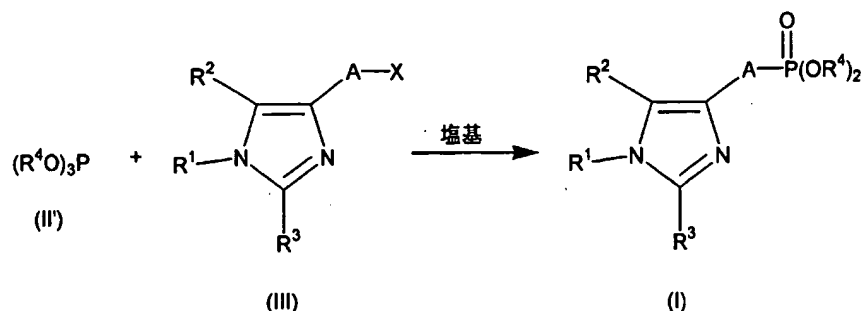
塩基としては、リチウムビストリメチルシリルアミド、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、フェニルリチウム、エチルリチウム、ナトリウムアミド、カリウムアミド、メチルスルフィニルカルバニオン、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、リチウムジイソプロピルアミド、アルキルマグネシウム試薬 (Grignard 試薬)、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] -7-ウンデセン (DBU) を代表とするアミジン塩基等が挙げられる。

上記反応は、初期温度-78℃~-20℃で行なわれ、ついで室温から有機溶媒の還流温度程度 (約70℃) まで昇温して行なわれる。化合物 (II) と化合物 (III) との使用割合は、等モル~3:1 (モル比、以下同じ) である。化合物 (III) の具体例としては、(1-トリフェニルメチルイミダゾール-4-イル) メチルクロライド、(1-トリフェニルメチルイミダゾール-4-イル) メチルブロミド、(1-トリフェニルメチルイミダゾール-4-イル) メチ

ルヨードイド、(1-トリフェニルメチルイミダゾール-4-イル)メチルメタン  
 スルホネート、(1-トリフェニルメチルイミダゾール-4-イル)メチルp  
 -トルエンスルホネート等が挙げられる。

イミダゾールアルキルホスホン酸エステル(I)の別製法として、下記反応工  
 5 程式-2で示される方法(以下、B法という)もある。

反応工程式-2



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、AおよびXは前記と同意義)

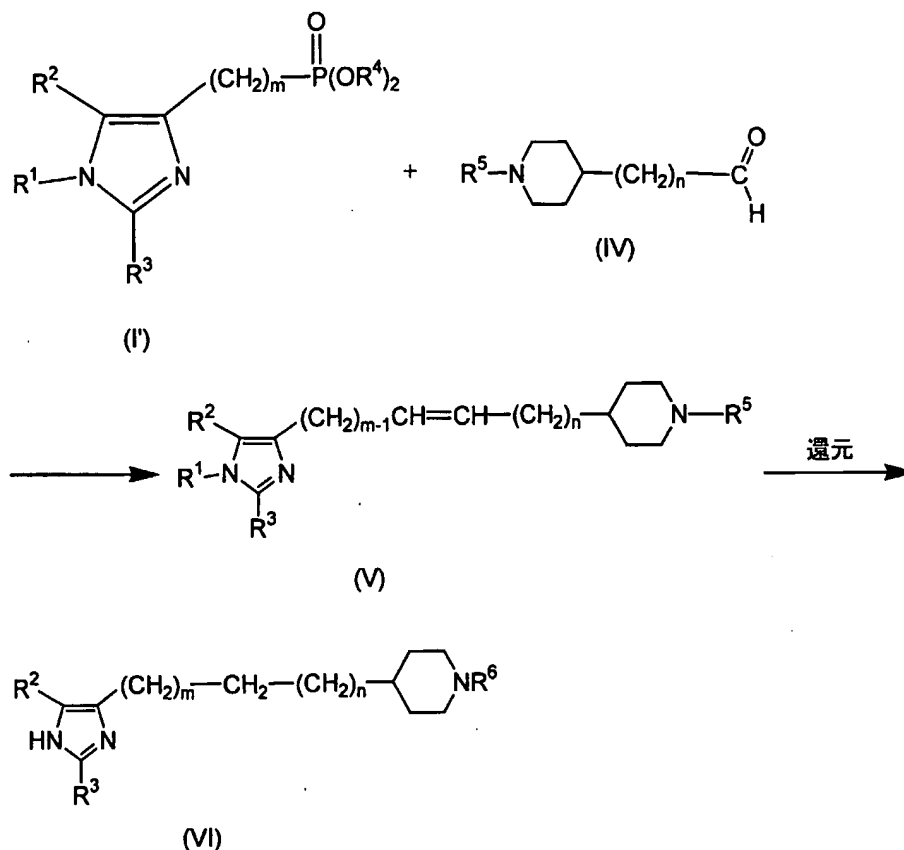
すなわち、トリアルキルホスファイト(II')とイミダゾール誘導体(III')とをN,N-ジメチルホルムアミド等の適当な溶媒中または無溶媒下反応さ  
 10 せてイミダゾールアルキルホスホン酸エステル(I)に導く。

上記の反応はマイクロウェーブ波の照射下で数十秒から数分間のきわめて短時  
 間で終了する。この反応では、溶媒として、例えば、N,N-ジメチルホルムア  
 ミド、ジメチルスルホキシド、エチレングリコール、エタノール、ベンゼン、ト  
 ルエン、キシレン、クロロベンゼン、1,2-ジクロロベンゼン、テトラヒドロ  
 15 フラン、ジオキサン等を用いることができる。

つぎに本発明のイミダゾールアルキルホスホン酸エステル(I)を用いて一般  
 式(VI)または(IX)で示されるイミダゾール誘導体を製造するには、下記  
 の方法が採用される。

一般式(VI)のイミダゾール誘導体は、下記反応工程式-3で示す方法で製  
 20 造される。

## 反応工程式-3



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、mおよびnは前記と同意義、R<sup>5</sup>はアミノ保護基または低級アルキル基)

イミダゾールアルキルホスホン酸エステル (I') とピペリジン化合物 (I  
 5 V) との反応は非プロトン系溶媒中塩基の存在下に、0℃から溶媒の沸点程度で  
 行なわれる。

用いられる非プロトン系溶媒としては、N、N-ジメチルホルムアミド、ベン  
 ゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、テトラヒドロフラン、ジエチル  
 エーテル、ジイソプロピルエーテル、1, 4-ジオキサン、エチレングリコール  
 10 モノエチルエーテル等のエーテル類、シクロヘキサン、n-ヘキサン、n-ペン  
 タン等の脂肪族および脂環式炭化水素類、クロロベンゼン、ニトロベンゼン等の  
 置換芳香族炭化水素、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

また塩基としては、カリウムtert-ブトキシド、n-ブチルリチウム、sec-  
 ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、フェニルリチウム、エチルリチウム等



のアルキルリチウム類、ナトリウムアミド、カリウムアミド等のアルカリ金属アミド、メチルスルフィニルカルバニオン、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、リチウムジイソプロピルアミド、アルキルマグネシウム試薬 (G r i g n a r d 試薬) 等が挙げられる。

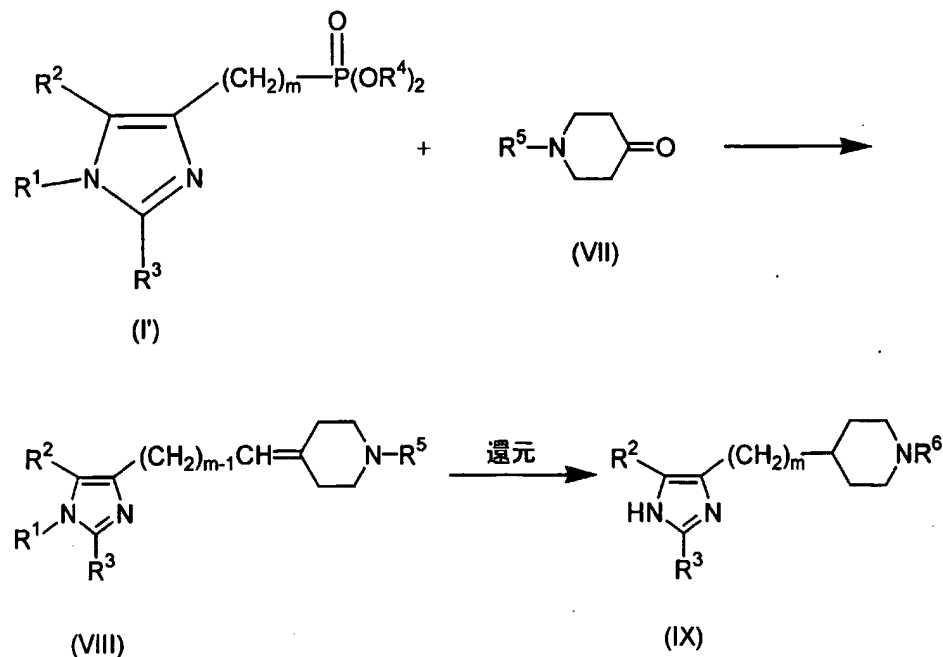
- 5      上記反応において、化合物 (I') と化合物 (I V) の使用割合は、通常等モルから 3 : 1 (化合物 (I') : 化合物 (I V)) の割合である。

上記のようにして得られた化合物 (V) を常法により接触還元にして目的のイミダゾール誘導体 (V I) に導く。

- 10      この接触還元は、パラジウム、ニッケル、白金、ロジウム、ルテニウム等の公知の接触還元触媒を用いて行なわれ、水、メタノール、エタノール、酢酸、酢酸エチル等の溶媒中、1 気圧から 3. 5 k g / c m<sup>2</sup> 程度の水素圧で行なわれ、数十分～数時間で終了する。

一般式 (I X) で示されるイミダゾール誘導体は下記の反応工程式-4 に示す方法で製造される。

反応工程式-4



15

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびmは前記と同意義)

上記のイミダゾールアルキルホスホン酸エステル (I') とピペリドン化合物 (V I I) との反応は、前記反応工程式-3における化合物 (I') と化合物

(I V)と同様の条件下に行うことができる。

また、化合物(V I I I)を還元して目的のイミダゾール誘導体(I X)に導く反応も、前記反応工程式-3における化合物(V)から化合物(V I)に導く反応と同様の条件下で行うことができる。

- 5      上記各反応で得られる化合物は、再結晶法、クロマトグラフィー等の常法にしたがって精製することができる。

また、生成物が塩、例えば酸付加塩で得られれば、塩基で処理して遊離塩基に変えることもできるし、逆に遊離塩基を薬学的に許容される酸付加塩に変えることもできる。薬学的に許容される塩としては、塩酸、硫酸、過塩素酸、硝酸、臭化水素酸、磷酸等の無機酸の塩、酢酸、リンゴ酸、クエン酸、修酸、マレイン酸、  
10      フマル酸、安息香酸等の有機酸の塩が挙げられる。

次に実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されない。

#### 実施例1.

- 15      ジエチル(1-トリフェニルメチルイミダゾール-4-イル)メチルホスホネートの製造:

##### (A法)

- 20      ジエチルホスファイト(4.30g, 31.2mmol)の無水テトラヒドロフラン(以下、THFと略す)(10ml)溶液に、アルゴン気流下、-72℃でリチウムビストリメチルシリルアミドの1モルTHF溶液(31.2ml, 31.2mmol)を1時間かけて滴下し、続いて(1-トリフェニルメチルイミダゾール-4-イル)メチルクロライド(9.30g, 26.0mmol)のTHF(80ml)溶液を30分かけて滴下した。同温で15分間攪拌後、室温まで昇温し、さらに3時間室温で攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(150  
25      ml)を加え反応を停止後、THFを減圧留去し、残渣を酢酸エチル(100ml)で4回抽出した。有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。得られた淡黄色の固体粗生成物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー[メタノール-酢酸エチル(1:20)]で精製し、ジエチル(1-トリフェニルメチルイミダゾール-4-イル)メチルホスホネート(10.30g, 86%)を白色

粉末として得た。これを酢酸エチル-ヘキサン混液から再結晶することで、白色小針状結晶の標記化合物 (mp. 141-144°C) を得た。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24 (t,  $J = 8.0$  Hz, 6H), 3.17 (d,  $J = 21.6$  Hz, 2H), 4.02 (quint,  $J = 6.0$  Hz, 4H), 6.81 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 16H).  $^{31}\text{P}$

5 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  27.0 (s). SIMS  $m/z$ : 460 ( $M^+$ ), HR-MS  $m/z$ : 460.1898 (calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$ : 460.1914). Anal Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$ : C, 86.08; H, 7.22; N, 6.69. Found: C, 86.03; H, 7.32; N, 6.41.

#### (B法)

10 (1-トリフェニルメチルイミダゾール-4-イル) メチルクロライド (359 mg, 1.00 mmol) にトリエチルホスファイト (249 mg, 1.50 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液を加えた後、アルゴン気流下、反応混合物を16時間、80°Cで撹拌した。反応混合物を減圧留去後、白色の残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー [メタノール-酢酸エチル (1:20)] で精製し、標記化合物 (65 mg, 14%) を白色粉末として得た。

#### 実施例2

1-ベンジル-4-(1-トリフェニルメチルイミダゾール-4-イルメチレン) ピペリジンの製造:

市販の1-ベンジル-4-ピペリドン (95 mg, 0.5 mmol) のTHF  
20 (6 ml) 溶液に前記実施例1で得た化合物 (276 mg, 0.6 mmol) とカリウム-tert-ブトキシド (67 mg, 0.6 mmol) を加えた後、アルゴン気流下、反応混合物を1.5時間還流した。飽和食塩水 (1 ml) を添加後、溶媒を減圧乾固した。これに飽和食塩水 (10 ml) を加え、クロロホルム (20 ml) で3回抽出後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。

25 得られた黄色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することで標記化合物 (246 mg, 99%) を無色粘稠物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.30-2.40 (m, 2H), 2.42-2.60 (m, 4H), 2.79-2.90 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 6.66 (s, 2H) 7.08-7.44 (m, 2H). EIMS  $m/z$ : 495 ( $M^+$ ), HR-MS  $m/z$ : 495.2681 (calcd for  $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{N}_3$ : 495.2673).

## 実施例 3

4- (1H-イミダゾール-4-イルメチル) ピペリジン・2塩酸塩 (イメピップ・2塩酸塩) の製造:

上記実施例 2 で得た化合物 (162 mg, 0.327 mmol) のエタノール (5 ml) 溶液に 1N 塩酸 (1.5 ml, 5 eq) を加え 10 分間室温で攪拌後、溶媒を減圧留去した。残留物をメタノール (20 ml) に溶かし、10%パラジウム-炭素 (120 mg) 添加後、3.0 Kg/cm<sup>2</sup> で接触還元を 15 時間行った。触媒をろ別した後、ろ液を減圧留去した。得られた残渣を水 (20 ml) に溶解し、ベンゼン (20 ml) で 3 回洗浄後、水層を減圧留去すると標記化合物のイメピップ・2塩酸塩 (84 mg, 定量的) を白色粉末 (mp 235-239°C) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz) (CD<sub>3</sub>OD) δ 1.52 (m, 2H), 1.92 (dm, J = 13.0 Hz, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.77 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.01 (tm, J = 13.0 Hz, 2H), 3.41 (dm, J = 13.0 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 8.85 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 29.4, 31.4, 34.7, 45.0, 118.0, 132.7, 135.0. EIMS m/z: 165 (M<sup>+</sup>), HR-MS m/z: 165.1263 (calcd for C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>: 165.1265).

## 実施例 4

4- (1H-イミダゾール-4-イルメチル) ピペリジン (イメピップ) の製造:

上記実施例 3 で得られたイメピップ 2 塩酸塩をメタノールに溶かし、少量のシリカゲルを加え減圧留去することで、一旦シリカゲルにコーティングした。このシリカゲルを塩基性シリカゲルカラムにのせ、クロロホルム-メタノール-28%アンモニア水 (50:2:1) 混液で溶出することで、標記化合物のイメピップ (48 mg) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 1.10 (qd, J = 13.0 Hz, 5.0 Hz, 2H), 1.63 (dm, J = 13.0 Hz, 3H), 2.49 (tm, J = 13.0 Hz, 4H), 2.95 (dm, J = 13.0 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.46 (s, 1H).

## 実施例 5

4- (1H-イミダゾール-4-イルメチル) ピペリジン・2 臭化水素酸塩の

## 製造：

実施例4の生成物(48mg)に50% HBr水溶液(240mg, 5eq)を加え、エタノール(20ml)中で15分間攪拌後、減圧留去した。残留物をアセトン(3ml)で4回洗浄後、イメピップ・2臭化水素酸塩(95mg, 定量的)の白色粉末(mp 237-239°C)を得た。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.46 (qd,  $J = 13.0$  Hz, 5.0 Hz, 2H), 1.92 (dm,  $J = 13.0$  Hz, 2H), 1.99 (m, 1H), 2.75 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.99 (tm,  $J = 13.0$  Hz, 2H), 3.43 (dm,  $J = 13.0$  Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 8.59 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  29.2, 31.3, 34.4, 45.3, 117.8, 132.4, 134.5. Anal Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3 \cdot 2\text{HBr}$ : C, 33.05; H, 5.24; N, 12.85. Found: C, 32.80; H, 5.24; N, 12.70.

## 実施例6

(E)-1-ベンジル-4-(1-トリフェニルメチルイミダゾール-4-イルエチレン)ピペリジンの製造：

1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン(244mg, 1.2mmol)のTHF(10ml)溶液にジエチル(1-トリフェニルメチルイミダゾール-4-イル)メチルホスホネート(460mg, 1.0mmol)とカリウム-tert-ブトキシド(112mg, 1.0mmol)を加え、アルゴン気流下、2時間還流させた。水(1ml)で反応を停止し、溶媒を減圧乾固した。得られた残渣に飽和食塩水(40ml)を加え、酢酸エチル(40ml)で4回抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた黄色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付し、標記化合物(377mg, 74%)を無色粘稠物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56 (qd,  $J = 15.0$  Hz, 4.4 Hz, 2H), 1.66-1.78 (dm,  $J = 15.0$  Hz, 2H), 1.92-2.23 (m, 3H), 2.88-2.94 (dm,  $J = 15.0$  Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 6.19 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 6.32 (dd,  $J = 15.5$  Hz, 6.7 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.05-7.40 (m, 21H). EIMS  $m/z$ : 509 ( $\text{M}^+$ ), HR-MS  $m/z$ : 509.2827 (calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{N}_3$ : 509.2829).

## 実施例7

4-(1H-イミダゾール-4-イルエチル)ピペリジン(VUF4929)の製

造：

上記実施例6で得られた化合物(196mg, 0.385mmol)のエタノール(5ml)溶液に1N塩酸(2.0ml, 5eq)を加え、10分間室温で攪拌後、溶媒を減圧留去した。残渣をメタノール(20ml)に溶かし、10%  
5 パラジウム-炭素(200mg)を添加し、14時間接触還元(3.5Kg/cm<sup>2</sup>)を行った。触媒をろ別した後、ろ液を減圧留去した。得られた残渣を水(20ml)に溶かし、ベンゼン(20ml)で3回洗浄後、水層を減圧留去すると白色固体状の粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム-メタノール-28%アンモニア水(10:20:1)]で精製  
10 し、標記化合物VUF4929[(68mg, 99%)]の無色油状物を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ 1.19 (qd, J = 13.0 Hz, 3.5 Hz, 2H), 1.36-1.52 (m, 1H), 1.60 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.70-1.82 (dm, J = 13.0 Hz, 2H), 2.50-2.70 (m, 4H), 3.00-3.10 (dm, J = 13.0 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.59 (s, 1H). EIMS m/z: 179 (M<sup>+</sup>), HR-MS m/z: 179.1424 (calcd for C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>: 179.1422).

15 上記で得られた化合物(68mg, 0.380mmol)のエタノール(5ml)溶液に1N塩酸(2.0ml, 5eq)を加え、室温で15分間攪拌した。この混合物を減圧留去し、その2塩酸塩(VUF4929・2塩酸塩)を白色粉末状結晶(mp 216-220°C)として得た。

<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ 1.47 (qd, J = 13.0 Hz, 3.5 Hz, 2H), 1.65-1.75 (m, 3H),  
20 1.97-2.04 (dm, J = 13.0 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 3.37-3.43 (dm, J = 13.0 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 8.81 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ 22.4, 29.7, 34.2, 35.6, 45.2, 116.8, 134.7, 135.3.

#### 実施例8

ビス(2, 2, 2-トリフルオロエチル)(1-トリフェニルメチルイミダゾール-4-イル)メチルホスホネートの製造:  
25

ビス(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ホスファイト(0.11ml, 0.6mmol)のTHF(1.5ml)溶液に、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセン(DBU)(0.09ml, 0.6mmol)と(1-トリフェニルメチルイミダゾール-4-イル)メチルクロライド(71.8mg,

0. 2 mmol) を加え、アルゴン気流下 2 時間還流した。溶媒を減圧留去し、残渣に水 (10 ml) を加えた後、酢酸エチル (10 ml) で 3 回抽出、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄、つづいて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた白色固体状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

- 5 [酢酸エチル-ヘキサン (3 : 2)] で精製することで、ビス (2, 2, 2-トリフルオロエチル) (1-トリフェニルメチルイミダゾール-4-イル) メチルホスホネート (34 mg, 30%) を白色粉末として得た。これを酢酸エチル-ヘキサン混液から再結晶し、白色小針状結晶 (mp 145-148°C) を得た。  
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.34 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 4.30 (quint, d, J = 3.9 Hz, 1.3 Hz, 4H), 6.80 (s, 1H), 7.08-7.50 (m, 16H). <sup>31</sup>P NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 29.9 (s).  
10 Anal Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PF<sub>6</sub>: C, 57.03; H, 4.08; N, 4.93. Found: C, 57.03; H, 4.19; N, 4.94.

#### 実施例 9

- ジエチル (1-トリフェニルメチルイミダゾール-5-メチル-4-イル) メチルホスホネートの製造:

- 15 ジエチルホスファイト (331 mg, 2.4 mmol) の THF (1 ml) 溶液に、アルゴン気流下、-72°C でリチウムビストリメチルシリルアミドの 1 モル THF (2.4 ml, 2.4 mmol) 溶液を 15 分かけて滴下し、続いて 4-クロロメチル-5-メチル-1-トリフェニルメチルイミダゾールの THF  
20 (5 ml) 溶液を 20 分かけて滴下した。同温で 20 分攪拌後、室温まで昇温し、さらに 2.5 時間室温で攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 ml) を加え、反応を停止後、THF を減圧留去し、残渣に水 (30 ml) を加え、酢酸エチル (30 ml) で 3 回抽出した。有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去するとアモルファス状物質が得られ、これをシリカゲルカラムクロマトグラ  
25 フィー [メタノール-酢酸エチル (1 : 20)] で精製し、淡黄色アモルファスの標記化合物 (270 mg, 30%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.45 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 3.12 (d, J = 20.1 Hz, 2H), 4.08 (quint, J = 7.3 Hz, 4H), 7.03-7.20 (m, 6H), 7.20-7.40 (m, 10H). EIMS m/z: 474 (M<sup>+</sup>), HR-MS m/z: 474.2060 (calcd

for  $C_{28}H_{31}N_2O_3P$ : 474.2071).

#### 実施例 10

ジフェニル (1-トリフェニルメチルイミダゾール-4-イル) メチルホスホネートの製造:

- 5      トリフェニルホスファイト (140 mg, 0.6 mmol) の無水ジクロロメタン (1 ml) 溶液に DBU (106 mg, 0.7 mmol) と (1-トリフェニルメチルイミダゾール-4-イル) メチルクロライド (180 mg, 0.5 mmol) を加え、アルゴン気流下室温で 25 時間攪拌した。水 (1 ml) を加えた後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に飽和食塩水 (20 ml) を加え、酢酸エチル-ヘキサン (3:1) (15 ml) で 3 回抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた白色固体粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [酢酸エチル-ヘキサン (3:2)] で精製し、標記化合物 (81 mg, 29%) を白色粉末 (mp 128-136°C) として得た。
- 10       $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  3.44 (d,  $J = 21.8$  Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.95-7.30 (m, 25H), 7.36 (s, 1H). SIMS  $m/z$ : 557 ( $M^+$ ), HR-MS  $m/z$ : 557.1991 (calcd for  $C_{35}H_{39}N_2O_3P$ : 557.1992).

#### 実施例 11

ジエチル 1- (1-トリフェニルメチルイミダゾール-4-イル) エチルホスホネートの製造:

- 20      ジエチル (1-トリフェニルメチルイミダゾール-4-イル) メチルホスホネート (690 mg, 1.5 mmol) の THF (20 ml) 溶液にアルゴン気流下、-72°C で  $n$ -ブチルリチウムの 1.6 モルヘキサン溶液 (0.94 ml, 1.5 mmol) を 10 分かけて滴下、続いてヨウ化メチル (213 mg, 1.5 mmol) の THF (5 ml) 溶液を 10 分かけて滴下した。同温で 30 分間攪拌後、室温まで昇温した後 2 時間室温で攪拌した。水 (1 ml) を加え反応を停止後、THF を減圧留去し、残渣に飽和食塩水 (40 ml) を加え、酢酸エチル (40 ml) で 3 回抽出した。得られた有機層は、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去することで淡黄色固体の粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー [メタノール-酢酸エチル (1:9)] で精製し、標記化合物 (6
- 25



90 mg, 97%) を白色粉末 (mp 124–126°C) として得た。これを酢酸エチル–ヘキサン混液から再結晶することで、小針状結晶の標記化合物 (mp 125–128°C) を得た。

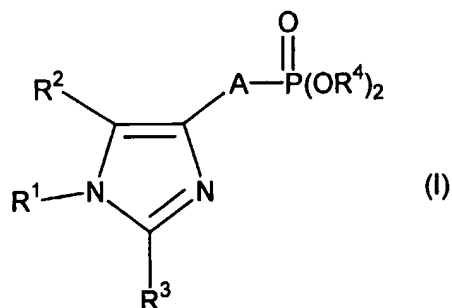
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.52 (dd, J = 17.8 Hz, 7.5 Hz, 3H), 3.26 (dq, J = 22.1 Hz, 7.5 Hz, 1H), 3.90–4.08 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 7.10–7.40 (m, 16H). <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 14.9, 16.4, 31.7, 32.8, 61.8, 62.0, 75.3, 119.3, 127.9, 130.0, 137.8, 137.9, 142.4. <sup>31</sup>P NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 30.27. SIMS m/z: 474 (M<sup>+</sup>), HR-MS m/z: 474.2062 (calcd for C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P: 474.2071). Anal Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P: C, 70.87; H, 6.58; N, 5.90. Found: C, 70.90; H, 6.68; N, 5.94.

#### 産業上の利用の可能性

本発明はヒスタミンH<sub>3</sub>アゴニストまたはアンタゴニストとして知られているイミダゾール誘導体の合成中間体として有用なイミダゾールアルキルホスホン酸エステル (I) を提供するものであり、該中間体を用いることにより、ヒスタミンH<sub>3</sub>リガンドとして有用なイミダゾール誘導体がきわめて簡単にしかも高収率で製造される。

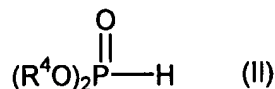
## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I) :



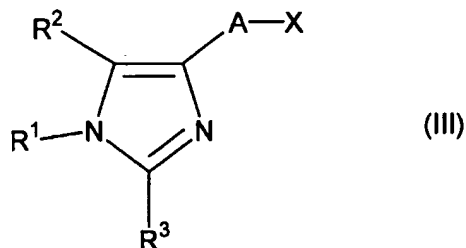
- 5 (式中、 $R^1$ はアミノ保護基、 $R^2$ および $R^3$ は、同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、またはヒドロキシ低級アルキル基、 $R^4$ は低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、または置換または非置換フェニル基、Aは置換してもよい炭素数1~3個を有する直鎖アルキレン基を意味する)  
で示されるイミダゾールアルキルホスホン酸エステル。

## 10 2. 一般式 (II) :



(式中、 $R^4$ は請求項1に定義したものと同意義)

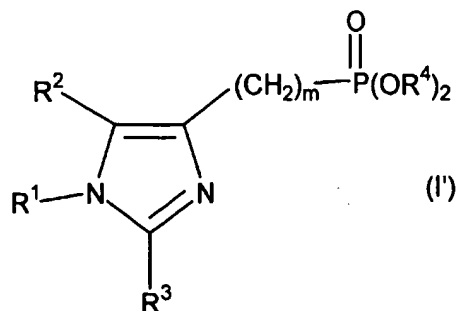
で示されるホスホン酸エステル誘導体を、一般式 (III) :



- 15 (式中、Xはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基またはP-トルエンスルホニルオキシ基、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ およびAは、請求項1に定義したものと同意義)

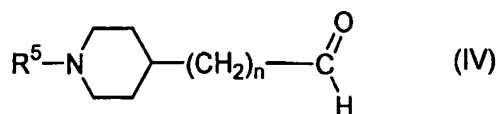
で示されるイミダゾール誘導体と、塩基の存在下に反応させることを特徴とする請求項1に記載の一般式 (I) で示されるイミダゾールアルキルホスホン酸エステルの製法。

3. 一般式 (I') :



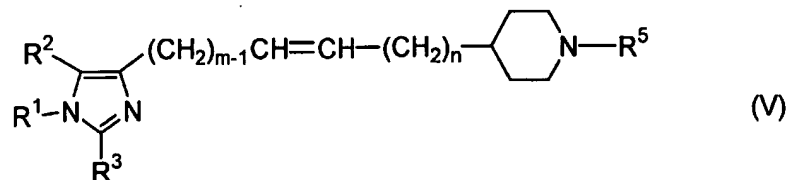
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は請求項1に定義したものと同意義、 $m$ は1～3の整数を意味する)

5 示されるイミダゾールアルキルホスホン酸エステルと一般式 (IV) :



(式中、 $R^5$ はアミノ保護基または低級アルキル基、 $n$ は0～3の整数を意味する)

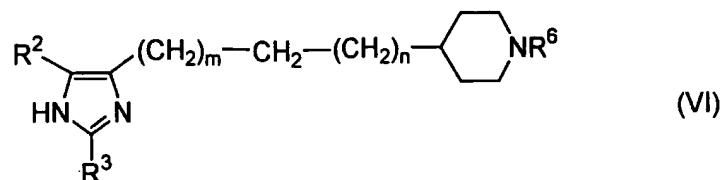
示されるピペリジン化合物を反応させて、式 (V) :



10

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ は請求項1に定義したものと同意義、 $m$ 、 $R^5$ および $n$ は上記と同意義)

示される化合物を得、ついでこれを還元することを特徴とする、一般式 (VI) :

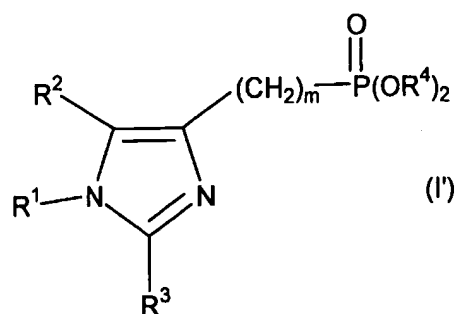


15

(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ は請求項1に定義したものと同意義、 $m$ 、 $n$ は上記と同意義、 $R^6$ は水素原子または低級アルキル基)

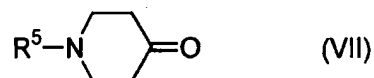
示されるイミダゾール誘導体の製法。

4. 一般式 (I') :



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は請求項1に定義したものと同意義、 $m$ は1～3の整数を意味する)

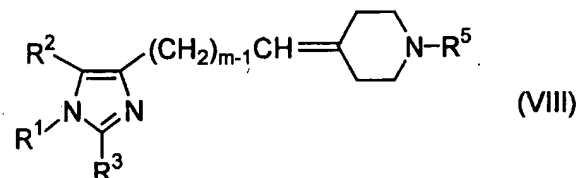
で示されるイミダゾールアルキルホスホン酸エステルと一般式(VII)：



5

(式中、 $R^5$ はアミノ保護基または低級アルキル基を意味する)

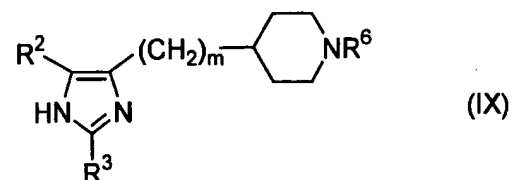
で示されるピペリドン化合物を反応させて、式(VIII)：



10

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ は請求項1に定義したものと同意義、 $m$ および $R^5$ は上記と同意義)

で示される化合物を得、ついでこれを還元することを特徴とする、一般式(X)：



15

(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ は請求項1に定義したものと同意義、 $m$ は上記と同意義、 $R^6$ は水素原子または低級アルキル基)

で示されるイミダゾール誘導体の製法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/01687

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/06, C07F9/6506

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/06, C07F9/6506

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6100264 A (Rhone-Poulenc Rorer, S.A.), 08 August, 2000 (08.08.00), & JP 2000-505073 A & WO 97/25328 A1	1-4
A	Zbiral, Erich et al., A novel approach to (heteroarylmethyl)-and (heteroarylethyl) phosphonates and their free acids Synthesis, 1988, No.9, pages 735 to 739	1-4
P, X	Shin'ya HARUSAWA et al., An efficient and convenient synthesis of 4-vinylimidazoles using a novel Horner-Wadsworth-Emmons (HWE), reagent: synthetic studies toward novel histamine H <sub>3</sub> -ligands, Synthesis, 2002, No.8, pages 1072 to 1078	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
20 May, 2003 (20.05.03)

Date of mailing of the international search report  
03 June, 2003 (03.06.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.